



IPW

Docket No.: 1209-0149PUS1  
(PATENT)

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

In re Patent Application of:  
Leif Hermansson et al.

Application No.: 10/533,380

Confirmation No.: 9425

Filed: March 20, 2006

Art Unit: Not Yet Assigned

For: CHEMICALLY BONDED BIOMATERIAL  
WITH TAILORED PROPERTIES

Examiner: Not Yet Assigned

**CLAIM FOR PRIORITY AND SUBMISSION OF DOCUMENTS**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Applicants hereby claim priority under 35 U.S.C. 119 based on the following prior application filed in the following country on the date indicated:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
SWEDEN	0203910-5	December 31, 2002

Application No.: 10/533,380

Docket No.: 1209-0149PUS1

In support of this claim, a certified copy of the said original foreign application is filed herewith.

Dated: MAR 06 2008

Respectfully submitted,

By 

Gerald M. Murphy, Jr.

Registration No.: 78,977

BIRCH, STEWART, KOLASCH & BIRCH, LLP

8110 Gatehouse Road

Suite 100 East

P.O. Box 747

Falls Church, Virginia 22040-0747

(703) 205-8000

Attorney for Applicant

# PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET  
Patentavdelningen

ENGQVIST et. al.  
10/533,380  
4/29/05  
1209-0149 PUS1  
BSKB  
(703)205-8000

## Intyg Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.



71) Sökande Doxa AB, Uppsala SE  
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 0203910-5  
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 2002-12-31  
Date of filing

Stockholm, 2008-02-05

För Patent- och registreringsverket  
For the Patent- and Registration Office

*Svetlana LaMadrid*  
Svetlana LaMadrid

Avgift  
Fee 170:-

PATENT- OCH  
REGISTRERINGSVERKET  
SWEDEN

Postadress/Adress  
Box 5055  
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone  
+46 8 782 25 00  
Vx 08-782 25 00

Telex  
17978  
PATOREG S

Telefax  
+46 8 666 02 86  
08-666 02 86

## KEMISKT BUNDNA BIOMATERIALELEMENT MED SKRÄDDARSYDDA EGENSKAPER.

### TEKNISKT OMRÅDE

Föreliggande uppfinning avser ett system för biomaterial för företrädesvis dentala eller ortopediska material innefattande en vattenbaserad hydratiseringsvätska samt ett pulvermaterial som huvudsakligen utgörs av ett oorganiskt cementsystem, vilket pulvermaterial uppvisar förmågan att efter genomdränkning med hydratiseringsvätskan bilda en skräddarsydd mikrostruktur, vilken medför mycket hög dimensionsstabilitet vid materialets härdning och långtidsanvändning, hög hållfasthet och optimerade optiska egenskaper samt en avancerad mikroporositet. Uppfinningen avser också pulvermaterialet respektive hydratiseringsvätskan samt process och beredning för materialets framtagande.

### TEKNIKENS STÄNDPUNKT OCH PROBLEM

Föreliggande uppfinning relaterar till bindemedelssystem av typen hydratiserande cementsystem, särskilt cementbaserade system som innefattar kemiskt bundna keramer i gruppen som består av aluminater, silikater, fosfater, sulfater och kombinationer därav, med kalcium som huvudsaklig katjon. Uppfinningen har utvecklats speciellt för biomaterial för dentala och ortopediska tillämpningar, såväl fyllnadsmassor som implantat inklusive beläggningar samt som bärarmaterial för drug delivery, men kan användas som fyllnadsmassor i industriella tillämpningar inom elektronik, mikromekanik etc.

För material, såsom fyllnadsmassor som implantat, som skall interagera med den mänskliga kroppen är det en fördel att materialen görs så bioaktiva eller biokompatibla som möjligt. Övriga egenskaper som erfordras för tandfyllnadsmaterial och implantat är god hanterbarhet med enkel applicerbarhet i kavitet, förminning som medger god modellerbarhet, härdning/stelning som är tillräcklig snabb för fyllningsarbetet och med funktionsduglighet direkt efter behandling, hög hårdhet och hållfasthet, korrosionsbeständighet, god anslutning mellan fyllningsmaterial och biologisk vägg, dimensionsstabilitet, röntgenopacitet, goda långtidsegenskaper samt god estetik vad avser speciellt tandfyllnadsmaterial. I syfte att erbjuda material som

uppfyller åtminstone de flesta av dessa erfordrade egenskaper har det tagits fram material enligt det som presenteras i t.ex. SE 463 493, SE 502 987, WO 00/21489, WO 01/76534 och WO 01/76535

Föreliggande ansökan berör specifikt området dimensionsstabilitet (undvikande av krympning eller expansion) med bibehållande av goda mekaniska, optiska och biokemiska egenskaper, där syftet är att erbjuda material som vid härdning och långtidsanvändning har nollexpansion, dvs. materialet ändrar inte yttre form vid stelning eller långtidsanvändning eller endast marginell förändring av yttre geometri.

### REDOGÖRELSE ÖVER UPPFINNINGEN

Föreliggande uppfinning syftar till att erbjuda biomaterial med komplex egenskapsprofil där fokus är på uppnåendet av nollexpansion och mekaniska egenskaper, och att därvid erbjuda ett pulvermaterial, som utgöres av ett cementbaserat system som uppvisar förmåga att efter genomdränkning med en med pulvermaterialet reagerande vätska hydratisera och kemiskt reagera till ett kemiskt bundet material, vilket material uppvisar minimal dimensionsförändring (nära nollexpansion) vid stelning samt vid fortsatt hydratisering, härdning och mognad samt för långtidsanvändning, dvs. under flera år. Med nollexpansion avses ett material som linjärt förändras sig maximalt med absolutbelopp av 0.02 %.

### Nollexpansion – fenomen och styrning av densamma

Dimensionsstabiliteten inom expansions- eller krympningsområden styrs övergripande av olika faktorer som

1. Kornstorleken
2. Bindemedelstillsatser
3. Kompaktgraden
4. Inerthalten

Dessa beskrivs i tidigare patent och patentansökningar redovisade i ingressen ovan samt i en doktorsavhandling (L Kraft, Calcium aluminate based cement as dental restorative materials, Uppsala Universitet, 13 Dec 2002).

För kemiskt bundna keramer av typen kalcium-aluminat-hydrat (CAH), kalcium-fosfat-hydrat (CPH) och kalcium-silikat-hydrat (CSH) är härdningsmekanismen upplösning av pulverråvara genom reaktion med vatten, jonbildning och

utfällning/kristallisation. En konsekvens av detta är att om den kemiskt bundna keramen föreligger i en helt eller delvis sluten volym kan utfällningen ske på volymens väggar, varvid expansion ej behövs för en tät anslutning. Detta visas i utföringsexempel 2 nedan. Härvid erhålls inga spänningar i den biologiska vävnaden trots att en tät anslutning uppnås. I tandfallet innebär detta att sekundär karies kan förhindras. Det är önskvärt att hela volymen kan fyllas utan att de omgivande väggarna påverkas mekaniskt genom tryckkrafter. Vid mekanisk påverkan kan den omgivande volymen deformeras plastiskt eller spricka beroende på storleken av expansionsstrycket.

Nollexpansion kan erhållas genom upprätthållandet av en algoritm som bestämmer största avvikande mikrostrukturuområde baserat på medelvärden uppbyggt av de ingående faserna. Nollexpansion uttrycks som expansionsstryck eller dragkraft genom en definition av utövat tryck eller drag på omgivande volym som  $< 5 \text{ MPa}$ ,  $< 2 \text{ MPa}$  än mer föredraget  $< 1 \text{ MPa}$ . Detta erhålls genom att dimensionsförändringarna hålls inom intervallet  $[-0.02, 0.02]$  och än mer föredraget inom intervaller  $[-0.01, 0.01]$ .

#### Mekaniska egenskaper.

Hållfastheten styrs av största förekommande defekter i material som till sin karaktär är linjär-elastiska (spröda). Största avvikelse i mikrostrukturen styr brotthållfastheten ( $\sigma$ ), vilket beskrivs genom det brottmekaniska grunduttrycket  $\sigma = 1/Y \times K_{IC} / c^{1/2}$ , där  $c$  är maximal defekt,  $K_{IC}$  brottsegheten och  $Y$  en konstant. Minskande mängd porer och minskande storlek hos porer bidrager indirekt till förhöjd hållfasthet, vidare till högre hårdhet och högre E-modul. Dessa nämnda egenskaper styrs samtidigt som dimensionsstabiliteten kontrolleras enligt föreliggande uppfinning.

#### Mikroporositetsegenskaper

Genom styrning av mikrostrukturen enligt föreliggande uppfinning erhålls en effekt på porositeten som allmänt bidrager till förbättrade mekaniska egenskaper enligt ovan. En annan effekt är att specifikt mikroporositeten kan styras – både till omfattning och till storlek. Mikroporositeten uppstår på grund av den interna kemiska krympningen. Porenas storlek beror på mikrostrukturen generellt, dvs. hur stora hydrater som kan utbildas, vilka i sin tur beror på det basystem som används, dvs. hur

snabbt faser utbildas, vilka faser som utbildas. Härvid är medelavståndet mellan förekommande faser avgörande. Ämnen eller joner tillsatta hydratiseringsvätskan kan ge kompletterande hydratiserade faser – t ex apatitfaser eller andra bioaktiva faser. Dessa fasers utbildande medför att bassystemets hydratiserande faser kommer att begränsas i utsträckning, och därmed även storlek på utbildade miniporer. Storleken på dessa porer understiger 0.5 mikrometer, och kan styras till nivån 10-100 nanometer. Styrningar av porositeten är av fundamental betydelse vid användning av cementbaserade system, speciellt Ca-aluminatsystemet, vid användning som bärarmaterial för drug delivery system. Diffusionen i materialet sker genom vätskefas i porsystemet. Diffusionen kontrolleras genom porsystemet, som karakteriseras för material enligt uppfinningen av 1) öppen porositet, trots att totalporositeten understiget 10 %, än mer föredraget under 5 %, och mest föredraget under 2 %. Huvuddelen av porerna föreligger som miniporer med storlekar understigande 0.5 mikrometer, mest föredraget under 100 nanometer (mesostrukturer). Materialet kan föreligga som små komponenter eller som förkompakterade granuler.

#### Translucensegenskaper

Av det som angivits i avdelningarna ovan om styrning av expansion mot nollvärden, styrning av mekaniska egenskaper och porositet, framgår vikten av att styra storleken på ingående faser i mikrostrukturen enligt föreliggande uppfinning. Detta har stor relevans för material med optiska egenskaper som translucens - genom styrning av mikrostrukturen hos slutprodukten, genom minimering av porer inom det synliga våglängdsområdet 0.4 – 0.8 mikrometer. Porositeten kan styras till att föreligga som porer med en max-storlek av 0.4 mikrometer. Även storleken på ingående faser hålls under 0.4 mikrometer eller över ca 1 mikrometer.

#### Generell beskrivning av mikrostrukturen för kemiskt bundna material

Mikrostrukturen består av:

- Bindemedel – material som bildat hydrat
- Oreagerat bindemedel
- Fillerpartiklar
- Porer (interporer och kemiskt krympningrelaterade miniporer)

+46 184782001

Ink. t. Patent- och reg.verket

97-12-31

5

Huvudföreläsningen

Råvaror är pulverråvara med fördel i form av kompakterade granuler, vätska framförallt vatten med låga tillsatser av accelerators eller medel för styrning av konsistens och styrning av utbildade hydratiserade faser.

#### Beskrivning av mikrostrukturens inverkan på expansion

Expansionen för ett kemiskt bundet material beror på att hydrat (reaktionsprodukter) bildas inom ett restriktivt område. Rent allmänt borde en krympning ske vid hydratisering i relaterade cementsystem, s.k. kemisk krympning beroende på att en molar volymkontraktion sker vid hydratbildning, vilket resulterar i en krympning vid en fri situation. Restriktiva områden kan utgöras av ojämn fördelning av råvara, fickbildning, en redan utbildad mikrostruktur, som innebär en stel struktur. Det vill säga, om det finns en por att fylla med hydrat i närheten av det cementkorn som löses upp, kommer inte kroppen att expandera. Det är även så att drivkraften för fortsatt dimensionsförändring avtar vartefter porositeten fylls med hydrat (kroppen blir styvare). Därför medför en fin mikrostruktur (hög specifik yta på startpulvret) en sänkning av expansionen. Följaktligen kommer en högre kompaktgrad av råvarorna att sänka expansionen liksom ett kompakteringstryck på själva materialet under upplösningen men innan utfällningen av så många hydrat att materialet kan sägas ha satt sig. Kompakteringstryck under själva upplösningsperioden (inledande sättning) medför att den volym som motsvarar den kemiska krympningen elimineras eller reduceras. Materialets kompaktgrad höjs ytterligare.

Expansionen styrs av förutsättningarna för utbildande av en finkristallin homogen mikrostruktur. Följande är av betydelse: storleken och fördelning av hydratiserade faser, oreagerade cementfasernas storlek, inert (fillerpartiklars) fasers storlek, halter av ingående faser, porers storlek och halt, allmän fördelning av alla ingående faser, ursprunglig kompaktgrad (högre kompaktgrad ger finare mikrostruktur, w/c förhållandet), den initiala kemiska krympningen omfattning.

Ovanstående faktorer bestämmer den slutliga mikrostrukturen. Expansionens omfattning kan sammanfattas i en algoritm, som beskriver det genomsnittliga avståndet mellan ingående faser, se figur 1 och ekvation 1. Ju mindre detta är, desto mindre kan en enskilt avvikande faktor påverka expansionen. Dimensionsstabiliteten,



hållfasthet, optiska egenskaper bestäms således av största möjliga avvikelse i mikrostrukturen. Se figur 1.

Storleken av möjliga områden i mikrostrukturen kan beskrivas genom:

$$\lambda = \frac{d * (1 - V_F)}{(V_F)} \quad (1)$$

Där  $\lambda$  är avståndet mellan fillerkorn av medelstorleken  $d$  och  $V_F$  är volymshalten oreagerade faser samt tillsatta inerta faser. Alltså beskriver ekvation 1 maximala storleken för porer samt bildade hydrat. Den matematiska härledningen till ekvation 1 finns beskriven i Underwood, E. Quantitative stereology, Addison-Wesley (1970).)

Ett litet  $\lambda$  ger en låg expansion. Detta kan alltså styras av en liten kornstorlek av fillerkornen (i detta sammanhang beräknas även oreagerad cement som filler då vi pratar om den hydratiserad kroppen), samt en lägre halt hydrat. Observera alltså att kornstorleken är den som fås efter upplösning av delar av cementen. En låg halt hydrat fås genom lågt vatten till cement förhållande. I utföringsexempel 1 beskrives avståndet som funktion av halten hydrat i den hydratiserade kroppen. För att uppnå låg expansion bör  $\lambda$  understiga 8  $\mu\text{m}$  företrädesvis under 4  $\mu\text{m}$ , ännu mer föredraget under 2  $\mu\text{m}$ .

$\lambda$  anger den maximala storleken av ett hydrat. Det kan även vara så att avståndet  $\lambda$  byggs upp av ett flertal hydratkorn av olika storlekar. Med fördel utnyttjas joner i hydratiseringsvätskan som in-situ bildar kompletterande hydrat eller faser, vilka separerar huvudsystemets, dvs Ca-aluminatsystemets bildade hydrat. Även hydratiseringsförloppet medverkar till att olika hydrat och storlekar på hydrat blandas genom tidig hydrattbildning genom reaktion av Ca-aluminat med högt Ca-innehåll, och genom sen hydrattbildning genom Ca-aluminat med högt Al-innehåll. Se nedan. Hydraten kan även vara i formen av amorfa eller delvis amorfa sammansättningar. Exempel på hydrat är: katoit, gibbsit, apatit, andra hydrat av kalcium-aluminater, kalciumsilikathydrat etc. Genom ovannämnda mekanismer blir hydraten ytterst sällan kritiska ur storleksynvinkel med avseende på avvikelser i mikrostrukturen, varför i ekvation 1 ovan storlek relateras till filler partiklar och inte hydrat.

Ca-aluminater av samtliga förekommande faser kan utnyttjas som råvara, dvs ren CaO,  $(\text{CaO})_3\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $(\text{CaO})_{12}(\text{Al}_2\text{O}_3)_7$ ,  $\text{CaOAl}_2\text{O}_3$ ,  $(\text{CaO})(\text{Al}_2\text{O}_3)_2$ ,  $(\text{CaO})(\text{Al}_2\text{O}_3)_6$  och ren  $\text{Al}_2\text{O}_3$  med varierande inbördes halter. Halter av ingående faser kan variera inom vida gränser. Huvudfaser är  $\text{CaOAl}_2\text{O}_3$  och  $(\text{CaO})(\text{Al}_2\text{O}_3)_2$ . Mesta föredragna fas är  $\text{CaOAl}_2\text{O}_3$ . Halter av  $(\text{CaO})_3\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $(\text{CaO})_{12}(\text{Al}_2\text{O}_3)_7$  och  $(\text{CaO})(\text{Al}_2\text{O}_3)_6$  understiger var för sig 10 vol-% räknat på total halt Ca-aluminat.

Volymmedelkornstorleken ( $d$ ) för den hydratiserade kroppen kan beskrivas genom

$$d = \sum_i \alpha_i d_i \quad (2)$$

För  $\alpha_i$  gäller alltid

$$\sum_i \alpha_i = \sum_i \frac{V_i}{V_F} = 1 \quad (3)$$

där  $i$  motsvarar antalet ohydratiserade faser i det hydratiserade materialet.  $\alpha_i$  den del som fasen  $i$  upptar av den volym som de ohydratiserade faserna upptar tillsammans, alltså  $0 < \alpha_i < 1$  och summan av alla  $\alpha_i$  är 1.  $\alpha_i$  hänvisar till andelen av volymen ( $V_F$ ) i ekvation 1 som fasen  $i$  upptar.  $d_i$  (volymmedelkornstorleken) bör företrädesvis vara mindre än 10 mikrometer, ännu mera föredraget mindre än 5 mikrometer, mest föredraget mindre än 2 mikrometer. Det gäller även att  $d_{99}$  för varje fas bör understiga 20 mikrometer, helst under 10 mikrometer (volymbaserad kornstorlek).

För ett hydratiserat kalcium aluminat baserat material beskrivs  $d$  såsom

$$d = \alpha_{C_3A} d_{C_3A} + \alpha_{C_{12}A_7} d_{C_{12}A_7} + \alpha_{CA} d_{CA} + \alpha_{CA_2} d_{CA_2} + \alpha_{CA_6} d_{CA_6} + \alpha_C d_C + \alpha_A d_A + \alpha_{filler} d_{filler}$$

där C=CaO och A=Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> och beteckningen filler sammanfattar de tillsatta inerta faserna (glaspartiklar, oxider, ursprungligen tillsatt apatit etc).

Volymandelen hydrat styrs av den mängd vatten som tillsätts pulverblandningen i förhållande till mängden faser som kan reagera samt kompakteringstrycket för pulver-

vätska blandningen innan den har satt sig och varierar således beroende på kompaktgraden.

Expansionskompenserande medel som mikro-silika och OPC enligt i inledningen nämnda patent är effektiva men vid expansion som under stiger ca 0.2 % blir dessa medel i sig alltmer verkningslösa. Inom detta område styrs expansionen dimensionsstabiliteten av den i ansökan angivna algoritmen.

Enligt en annan aspekt av uppfinningen innefattar det cementbaserade systemet kemiskt bundna keramer i gruppen som består av aluminater, silikater, fosfater, sulfater och kombinationer därav, företrädesvis med katjoner i gruppen som består av Ca, Sr och Ba. Cementet kan också innefatta ett eller flera expansionskompenserande additiv ägnade att ge det keramiska materialet dimensionsstabila långtidsegenskaper, såsom beskrivs i WO 00/21489.

Enligt ännu en utföringsform kan pulvermaterialet, företrädesvis endast i form av granuler inklusive eventuella tillsatsmaterial, eller möjligen granuler och icke förkompakterat pulvermaterial enligt ovan, blandas med en med bindefasen reagerande vätska, varefter den uppkomna slamman sprutas direkt in i en kavitet, som skall fyllas. Vätskan innefattar lämpligen vatten samt - förutom möjlig organiskt bildande fas tillsammans med komponent i pulvermaterialet - accelerator, dispergeringsmedel och/eller vätskereducerande medel (eng. superplasticizer) i syfte att erhålla lämplig konsistens på slamman. Acceleratorn påskyndar hydratiseringsreaktionen och utgörs företrädesvis av ett salt av en alkalimetall. Mest föredraget utnyttjas ett salt av litium, t.ex. litiumklorid, litiumfluorid eller litiumkarbonat. Det vätskereducerande medlet utgöres föredraget av en lignosulfonat och/eller citrat, EDTA och/eller hydroxykarboxylinnehållande föreningar, PEG eller ämnen med PEG-innehållande enheter. Accelerator, dispergeringsmedel och/eller vätskereducerande medel kan naturligtvis även utnyttjas i utföringsformen där slamman dräneras och kompakteras samt i utföringsformen där materialet kompakteras till en råpresskropp, varvid denna råpresskropp bringas att absorbera vätskan då det keramiska materialet skall framställas.

Av stor vikt för expansionens storlek är tidsaspekten på hydratiseringen. Denna styrs förutom av vilka Ca-aluminat som föreligger (se ovan) också av

+46 184782001

102-12-31

9

Huvudföreläsningen

acceleratorsammansättning och halt därav. Under initialt stadium föreligger det hydratiserande materialet i plastisk, formbart stadium med låg E-modul hos massan. Detta medför att eventuella dimensionsförändringar inte resulterar i höga tryck utan en avspänning sker genom en intern formförändring. Denna är möjlig bl.a tack vare den upplösning och begynnande utfällning som sker initialt med sammanhängande kemiska krympning. Intern kemisk krympning sker på grund av den molara volymkontraktion som omnämnts ovan. Tillåten tid för denna plastiska tid styrs med hjälp av accelerator. Tiden för plastisk deformation enligt ovan styrs med avseende på applikation, vilken odontologiska och ortopediska bruk är under 30 min, företrädesvis under 20, och mest föredraget under 10 minuter. Denna tid kopplas till halt av accelerator, som för LiCl motsvarar en Li-halt inom intervallet 30-150 ppm.

Föreliggande uppfinning relaterar även till system för framställning av ett kemiskt bundet keramiskt material av ett pulvermaterial vars bindefas huvudsakligen utgöres av ett kalciumbaserat cementsystem, vilket system uppvisar förmåga att bilda apatit *in-situ*. Med förmåga att bilda apatit *in-situ* menas här att systemet innefattar nödvändiga beståndsdelar för bildning av apatit, t.ex. hydroxyapatit eller fluorapatit ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$  respektive  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ ) och eventuellt annan biologiskt gynnsam fas, och att systemet medger att dylika faser bildas under och/eller efter hydratiseringsreaktionen. *In-situ*-bildad apatit åtskiljer huvudsystemets Ca-aluminathydrat. Det är speciellt föredraget att cementsystemets huvudbindefas utgöres av kalciumaluminat (Ca-aluminat), eftersom:

1. Ca-aluminater ger basisk närmiljö till apatit, vilket gör denna fas stabil (ej upplösning, hinder för plaque-bildning och mjölksyrabildning)
2. Ca-aluminat finns i överskott och utbildas i alla porer i materialet – bidrager till utfyllnad av materialet – om till exempel enbart Ca-fosfat skulle utnyttjas så omsätts för lite vatten för att vattenfylld porositet ska kunna fyllas med hydrat.
3. Ca-aluminat utfälls genom syra-bas reaktion, där vatten reagerar med pulvermaterialet, som börjar upplösas. I lösningen finns alla byggstenar som behövs för att bilda både kalciumaluminathydrat, gibbsit samt apatit (om fosfor tillförs i någon form) och eventuellt annan biologiskt gynnsam fas (kalcit, aragonit, laktat etc). När löslighetsprodukten för vart ämne nås börjar en utfällning. Utfällningen sker överallt, inkluderat i mikroutrymmen mellan fyllnings-

2002-12-31

/0

Huvudföreläsningen

materialet och tandvägg. Småkristaller faller ut i yt-topografin i tandväggen eller annan biologisk kontaktyta och bidrar till att kontaktzonen fyllningsmaterial-tand/ben helt försvinner innebärande mikrostrukturell integrering.

4. I biologiska vätskesystem finns vätefosfater som pH-stabiliserande buffert. Detta vattensystem reagerar med basiska Ca-cement under bildning av apatit.

Tillsatsmaterialet kan vidare uppvisa vilken morfologi eller form som helst, inkluderande: sfärer, regelbundna eller oregelbundna former, fibrer, whiskers, plattor eller liknande. Partiklar av tillsatsmaterialet bör vara mindre än 10  $\mu\text{m}$ , företrädesvis mindre än 5  $\mu\text{m}$ , ännu mer föredraget mindre än 2  $\mu\text{m}$ .

För andra aspekter avseende metoden med uppslamning hänvisas till WO 01/76534, vars innehåll innefattas här genom referens. För andra aspekter avseende råpresskroppar hänvisas till WO 01/76535, vars innehåll innefattas här som referens.

Förutom som tillämpningar som tandfyllnadsmaterial eller ortopediska massor kan användningsområden som substrat/avgjutningsmaterial för elektronik, mikromekanik, optik och inom biosensorteknik ses.

#### Exempel 1.

##### Inledning.

I figuren 2-3 är  $\lambda$  avståndet mellan filler Korn av medelstorleken  $d$ , och  $V_F$  är volymshalten hydrat. Ett litet  $\lambda$  ger en låg expansion. Detta kan alltså styras av en liten kornstorlek av filler Kornen (i detta sammanhang beräknas även oreagerad cement som filler då vi pratar om den hydratiserad kroppen), samt en liten halt hydrat. Observera alltså att kornstorleken är den som fås efter upplösning av delar av cementen. En låg halt hydrat fås genom lågt vatten till cement förhållande. I figuren 2 och 3 beskrivs avståndet som funktion av halten hydrat i den hydratiserade kroppen. För att uppnå låg expansion bör  $\lambda$ , understiga 8  $\mu\text{m}$  företrädesvis under 4  $\mu\text{m}$ , ännu mer föredraget under 2  $\mu\text{m}$ .

Expansionens variation med  $\lambda$  och d, expansionen i % (linjärexansion uppmätt med split pin metod utförligt beskriven enligt L Kraft, Calcium aluminate based cement as dental restorative materials, Uppsala Universitet, Dec. 2002, Ph. D thesis).

Material med	Diameter d=6 $\mu\text{m}$	Diameter d=4 $\mu\text{m}$	Diameter d = 2 $\mu\text{m}$
$\lambda = 8\mu\text{m}$	0.08	0.05	0.04
$\lambda = 4\mu\text{m}$	0.05	0.03	0.02
$\lambda = 2\mu\text{m}$	0.03	0.02	0.01

#### Exempel 2.

Vid minskande expansion ner mot noll minskar trycket mot väggen i en med materialet fylld kavitet, vilket kan indirekt utläsas ur den kraft som erfordras för att skjuva ut en fyllning i en kavitet. Kaviteten var en tandplatta med tjockleken 2 mm och med ett hål av diametern 2 mm. Materialen var  $\text{CaOAl}_2\text{O}_3$  baserade material.

För materialet av CAH-system minskar utskjuvningskraften med minskade expansion. Fasthållnings (retention) krafter motsvarande ca 10 MPa vid rak vinkel är tillräckligt.

Material	Rak vinkel	150°
CAH 0	18 MPa	13 MPa
CAH 1	24 MPa	12 MPa
CAH 2	33 MPa	9 MPa

CAH 0 = linjär expansion av 0.01 % (30 dygns härdning)

CAH 1 = linjär härdning av 0.05 % (30 dygn härdning)

CAH 2 = linjär härdning av 0.16 % (30 dygn härdning)

Bild av övergång mellan material och biologisk vägg, där utskiljning av hydrat skett på den biologiska väggen. Se figur 4.

#### Exempel 3.

Försök utfördes för att studera  $\lambda$  inverkan på hårdhet och styvhet för kemiskt bundet keramiskt material

### Försöksserie

- a) hydratiserat material med  $\lambda$  4 mikrometer (50 vol.% hydrat samt 4 mikrometers kornstorlek för faser som ej är hydrat)
- b) hydratiserat material med  $\lambda$  2 mikrometer (50 vol.% hydrat samt 2 mikrometers kornstorlek för faser som ej är hydrat)
- c) hydratiserat material med  $\lambda$  0.5 mikrometer (50 vol.% hydrat samt 0.5 mikrometers kornstorlek för faser som ej är hydrat)
- d) hydratiserat material med  $\lambda$  0.3 mikrometer (50 vol.% hydrat samt 0.3 mikrometers kornstorlek för faser som ej är hydrat)

### Materialframställning

Materialen framställdes genom att vatten och pulverblandning blandades i sådana förhållanden att den slutliga volymen fylldes med 50 vol% hydrat. Metoden för att blanda material beskrivs nedan och i figur 5. Resterande volymen av den hydratiserade kroppen bestod då av icke hydrat faser (oreagerad cement samt inert filler). Den cement fas som användes var  $\text{CaOAl}_2\text{O}_3$  vilket gav gibbsit samt katoit som hydratfaser (kontrollerat med röntgendiffraktion). Den inerta fillern var en blandning av olika apatiter samt dentalglas. Materialblandningarna förvarades i 37 grader vatten i 2 veckor innan mätning av hårdhet (vickershårdhet) samt styvhet (e-modul). Resultaten redovisas i tabellen nedan. Kornstorlekarna hos de kemiskt bundna keramerna mättes som den linjära intercept kornstorleken i en dimension. Omräknat till tre dimensioner blev kornstorlekarna samt då också  $\lambda$  något större (ekvationer enligt Fullman).

Material	Hårdhet (HV0.1)	Styvhet (GPa)
a	120	15
b	132	15,7
c	146	17
d	151	17,6

Resultaten visar att lägre  $\lambda$  ger en högre hårdhet samt ett styvare material.

Metoden för att blanda materialen i försök a-där beskriven i figur 5.

+46 184782001

Ink. t. Patent- och reg.verket

2002-12-31

13

Huvudföreläsningen

När kulan vibrerar slås vattenbehållaren sönder och pulverblandningen blandas med vatten. Eftersom pulverblandningen är under vakuum sker blandningen momentant. När en god blandning och viskositet uppnåtts dräneras slamman genom hålet 4 som kan öppnas utifrån. Slamman appliceras sedan i en volym som skall fyllas. Halten pulver och vätska är optimerad så att de uppfyller patentkraven enligt ekvationen. Pulvret föreligger med fördel som granuler med hög kompaktgrad.

## Exemepl 4.

Hållfasthetens variation med  $\lambda$  och d, hållfasthet i MPa. Hållfasthet mätt med ball on disc metod.

Material med	Diameter d = 6 $\mu\text{m}$	Diameter d = 4 $\mu\text{m}$	Diameter d = 2 $\mu\text{m}$
$\lambda$ 8 $\mu\text{m}$	58	65	74
$\lambda$ 4 $\mu\text{m}$	70	81	92
$\lambda$ 2 $\mu\text{m}$	89	102	120

## Exemepl 5.

Translucensens variation med  $\lambda$  och d, translucens i %.

Material med	Diameter d = 6 $\mu\text{m}$	Diameter d = 4 $\mu\text{m}$	Diameter d = 2 $\mu\text{m}$
$\lambda$ 8 $\mu\text{m}$	18	23	27
$\lambda$ 4 $\mu\text{m}$	25	29	32
$\lambda$ 2 $\mu\text{m}$	33	36	42



2002-12-31

17

Huvudföreläsningen

**Patentkrav**

1. Kemiskt bundet biomaterialelement bestående av ett oorganisk cement och en organisk del med minimal dimensionsförändring vid härdning och långtidsanvändning, förbättrade mekaniska egenskaper, samt förbättrad translucens k ä n n e t e c k n a t av en algoritm för beskrivning av mikrostrukturen som uttrycks genom

$$\lambda = \frac{d * (1 - V_F)}{(V_F)}$$

där  $\lambda$  är avståndet mellan fillerkorn av medelstorleken  $d$  och  $V_F$  är volymhalten oreagerad cement samt tillsatt filler, och där  $\lambda$  understiger 8, än mer föredraget 4 och mest föredraget under 2 mikrometer.

2. Biomaterialelement enligt patentkrav 1. k ä n n e t e c k n a t av att oorganisk fas består av Ca- aluminat och/eller Ca-silikat och/eller Ca-fosfat och organisk fas av företrädesvis polyakrylater och/eller polykarbonater.

3. Biomaterialelement enligt patentkraven 1 och 2 . k ä n n e t e c k n a t av att oorganisk fas består av faser i systemet CaO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, dvs CaO, (CaO)<sub>3</sub>Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (CaO)<sub>12</sub>(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>7</sub>, CaOAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (CaO)(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CaO)(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>6</sub> och/eller ren Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> med varierande inbördes halter, där föredragna huvudfaser är CaOAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub> och (CaO)(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub> och mest föredragna huvudfas är CaOAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, varvid kornstorlek hos dessa faser efter hydratisering understiger 10 mikrometer, än mer föredraget under 5 mikrometer.

4. Biomaterialelement enligt patentkraven 1-3. k ä n n e t e c k n a t av att oorganisk fas består av faser i systemet CaO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, dvs CaO, (CaO)<sub>3</sub>Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (CaO)<sub>12</sub>(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>7</sub>, CaOAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (CaO)(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CaO)(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>6</sub> och/eller ren Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> med varierande inbördes halter, där föredragna huvudfaser är CaOAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub> och (CaO)(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub> och mest föredragna huvudfas är CaOAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, varvid kornstorlek av utbildade hydrat understiger 3 mikrometer, än mer föredraget under 1 mikrometer och mest föredraget under 0.5 mikrometer.

2002-12-31

15

Huvudföreläsaren

5. Biomaterialelement enligt patentkraven 1-4. k ä n n e t e c k n a t av att tillsatta inerta fyllerpartiklar har en kornstorlek som understiger 5 mikrometer, än mer föredraget under 2 mikrometer.

6. Biomaterialelement enligt patentkraven 5. k ä n n e t e c k n a t av att tillsatta inerta fyllerpartiklar består av glaspartiklar, apatiter, brushite och/eller böhmrit.

7. Kemiskt bundet biomaterialelement bestående av ett oorganisk cement och en organisk del med minimal dimensionsförändring vid härdning och långtidsanvändning, förbättrade mekaniska egenskaper, samt förbättrad translucens enligt kraven 1-6 k ä n n e t e c k n a t av att använd hydratiseringsvätska med en volymandel av den totala materialvolymen inom intervallet 0.25-0.55 före initial hydratiseringsreaktion, innehåller joner eller jonbildande ämnen som in-situ bildar apatit eller annan fas som separerar huvudsystemets bildade hydrat.

8. Kemiskt bundet biomaterialelement enligt krav 1-7

k ä n n e t e c k n a t av att totala porositeten understiger 10 %, än mer föredraget 5 %, fördelade på miniporer med diameter understigande 0.5 mikrometer, än mer föredraget under 0.1 mikrometer med en omfattning av minst 90 % av total porositet.

9. Sätt enligt ovanstående krav k ä n n e t e c k n a t av ett mekaniskt tryck påläggs materialet under inledande reaktion, företrädesvis inom 5 minuter, än mer föredraget inom 2 minuter och mest föredraget inom 1 minut efter det att hydratiseringsvätskan tillförts råvaran.

10. Kemiskt bundet biomaterialelement framställt enligt något av ovanstående krav.

11. Kemiskt bundet biomaterialelement enligt krav 10 k ä n n e t e c k n a t av det utgöres av ett dentalt material, företrädesvis ett tandfyllnadsmaterial eller rotfyllnadsmaterial.

12. Kemiskt bundet biomaterialelement enligt krav 10 k ä n n e t e c k n a t av det utgöres av ett ortopediskt implantatmaterial eller bencement.

+46 184782001

Ink. t. Patent- och reg.verket

2002-12-31

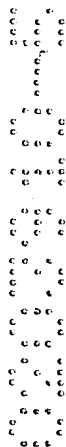
16

Huvudförel. Kassen

13. Kemiskt bundet biomaterialelement enligt krav 10 k ä n n e t e c k n a t av det utgöres av en komponent eller i granulform, företrädesvis som bärarmaterial för drug delivery.

14. Anordning vid framtagande av kemiskt bunden keram enligt något av ovanstående krav k ä n n e t e c k n a r av att beredning av materialet/massa sker i utrustning enligt Fig. 5, där 1. Pulverblandning under vakuum 2. Blandningskula – keramisk av företrädesvis zirkoniumoxid eller aluminiumoxid 3. Vätskebehållare 4. Dräneringshål för bildad slamma 5. Ytterhölje – genomskinlig plast.

När kulan 2 vibrerar slås vattenbehållaren 3 sönder och pulverblandningen 1 blandas med vatten. Eftersom pulverblandningen är under vakuum sker blandningen momentant. När en god blandning och viskositet uppnåtts dräneras slamman genom hålet 4 som kan öppnas utifrån. Slamman appliceras sedan i en volym som skall fyllas. Pulvret föreligger med fördel som granuler med hög kompaktgrad.



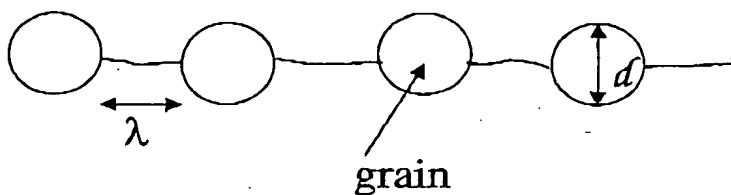
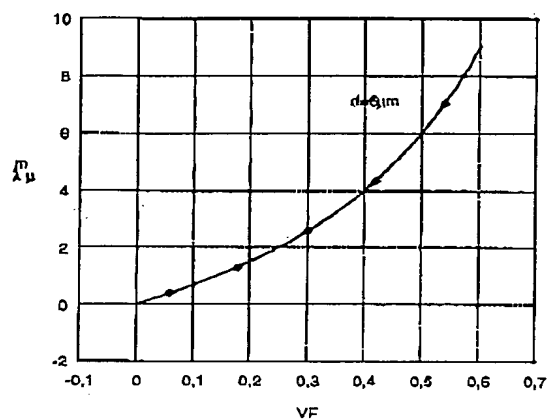
+46 184782001

Ink. t. Patent- och reg.verket

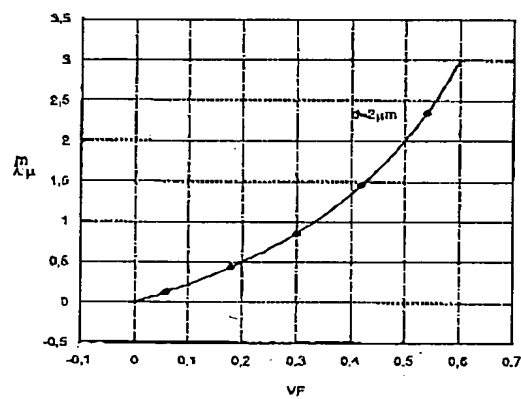
17

2002-12-31

Huvudformen Krossen

Figur 1. Schematisk beskrivning av  $\lambda$ .

Figur 2.



Figur 3.

+46 184782001

18

Ink. t. Patent- och reg.verket

2002-12-31

Huvudföken Kassan



Fig.4

Område 1 till vänster material med fillerpartiklar, område i mitten = utfällning av hydrat med frånvaro av fillerpartiklar visande utfällning på biologisk vägg, område till höger = biologiskt material i detta fall emalj. Utfällningsområdet i mitten av bilden har en tjocklek av ca 2 mikrometer.

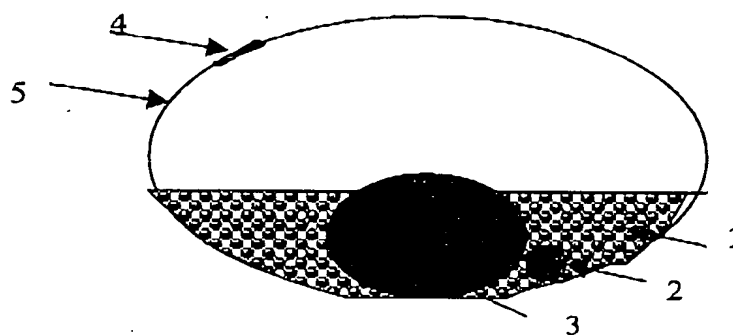


Fig.5 Blandningssystem

1. Pulverblandning under vakuum
2. Blandningskula - keramisk
3. Vattenbehållare
4. Dräneringshål för bildad slamma
5. Ytterhölje - genomskinlig plast

+46 184782001

Ink. t. Patent- och reg.verket

2032 -12- 3 1

19

Harukoren Kessen

## SAMMANFATTNING

Sätt vid framställning av ett kemiskt bundet keramiskt material genom reaktion mellan vattenbaserad hydratiseringsvätska och pulvermaterial som huvudsakligen utgörs av ett oorganiskt cementsystem, vilket pulvermaterial uppvisar förmågan att efter genomdränkning med hydratiseringsvätskan bilda skräddarsydda mikrostrukturer inkluderande miniporositet bidragande till dimensionsstabila material med goda mekaniska och optiska egenskaper. Uppfinningen avser pulvermaterial respektive hydratiseringsvätskan samt process och beredning av materialets framtagande.